Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 351 del 23 dicembre 1981

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — **Roma - Mercoledì, 23 dicembre 1981** — SI PUBBLICA NEL POMERIGGIO DI TUTTI I GIORNI MENO I FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE DELLE LEGGI E DECRETI - CENTRALINO 65101
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI, 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 63

DECRETO 24 novembre 1981.

Aggiornamento alla VIII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 24 novembre 1981: *Aggiornamento alla VIII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana* . . . . Pag. 5

Allegato I - Monografie nuove, monografie sostituite e modifiche ai testi del II volume della VIII edizione della Farmacopea Ufficiale, per adeguamento ai testi della Farmacopea Europea . . . . » 9

Vaccino difterico adsorbito . . . . » 9

Vaccino tetanico adsorbito . . . . » 10

Vaccino difterico e tetanico . . . . » 12

Vaccino difterico e tetanico adsorbito . . . . » 12

Vaccino pertossico, difterico e tetanico . . . . » 13

Vaccino difterico, tetanico e pertossico adsorbito . . . . » 13

Allegato II - Modifiche ai testi del I volume, del II volume e del I supplemento 1978 della VIII edizione della Farmacopea Ufficiale, per adeguamento ai testi della Farmacopea Europea . . . . » 14

LEGGI E DECRETI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 24 novembre 1981.

Aggiornamento alla VIII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana.

IL MINISTRO DELLA SANITA'

Visto l'art. 124 del testo unico delle leggi sanitarie approvate con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, modificato dalla legge 7 novembre 1942, n. 1528;

Visto il regolamento per il servizio farmaceutico, approvato con regio decreto 30 settembre 1938, n. 1706;

Vista la legge 9 novembre 1961, n. 1242, relativa alla revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale;

Visto il decreto 12 febbraio 1972, con il quale è stato approvato il testo della VIII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana;

Visto il decreto in data 21 gennaio 1978 con il quale è stato approvato il testo del I supplemento alla VIII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana;

Visto il decreto 17 marzo 1980 con il quale è stato approvato l'aggiornamento alla VIII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana;

Vista la legge 22 ottobre 1973, n. 752, relativa alla ratifica ed esecuzione della Convenzione europea per la elaborazione di una Farmacopea europea, adottata a Strasburgo il 22 luglio 1964;

Visti i supplementi al II ed al III volume della Farmacopea Europea;

Viste le successive risoluzioni del comitato di sanità pubblica del Consiglio d'Europa (accordo parziale), adottate a seguito delle decisioni prese dalla commissione europea di Farmacopea in applicazione delle disposizioni dell'art. 6 della convenzione europea predetta;

Ritenuto necessario recepire tali decisioni nel testo della Farmacopea Ufficiale, nonché apportare alcune variazioni ai testi del I e II volume e del I supplemento (1978) della predetta edizione della Farmacopea Ufficiale;

Sentita la commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale, prevista dalla citata legge 9 novembre 1961, n. 1242;

Decreta:

Art. 1.

E' approvato il testo di cui agli allegati I e II al presente decreto; esso entra in vigore a partire dal novantesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale.*

Art. 2.

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, addì 24 novembre 1981

Il Ministro: ALTISSIMO

ALLEGATI

ALLEGATO I

MONOGRAFIE NUOVE, MONOGRAFIE SOSTITUITE E MODIFICHE AI TESTI DEL II VOLUME DELLA VIII EDIZIONE DELLA « FARMACOPEA UFFICIALE » PER ADEGUAMENTO AI TESTI DELLA FARMACOPEA EUROPEA.

La monografia « VACCINO DIFTERICO PURIFICATO ED ADSORBITO » (II, pag. 1121, suppl., pag. 433) è sostituita dalla seguente:

VACCINO DIFTERICO ADSORBITO
Vaccinum diphthericum adsorbatum

Vaccinum diphthericum adsorbatum Ⓔ; anatossina difterica adsorbita

Il vaccino difterico adsorbito è una preparazione di anatossina difterica, adsorbita su un supporto minerale.

La tossina difterica, prodotta da colture di *Corynebacterium diphtheriae* in un terreno idoneo, è trasformata in anatossina mediante trattamento con formaldeide, secondo un metodo che non esponga al rischio di reversibilità in tossina, particolarmente per azione del calore.

Il vaccino si prepara aggiungendo ad una sospensione di alluminio fosfato idrato, di alluminio idrossido o di calcio fosfato in *sodio cloruro soluzione isotonica*, o altra appropriata soluzione isotonica con il sangue, anatossina difterica, contenente almeno 1500 unità flocculanti (1500 lf) per milligrammo di azoto proteico.

L'attività antigenica del vaccino viene alterata da alcuni battericidi, specialmente quelli di tipo fenolico, che non devono essere aggiunti al vaccino.

IDENTIFICAZIONE.

Il vaccino conferisce un'immunità attiva a cavie sane del peso di 250-350 g, che non abbiano subito in precedenza trattamenti con sostanze che possano interferire sui risultati del saggio. Tale immunità si può accertare osservando l'effetto della inoculazione intradermica di una o più dosi di saggio della tossina difterica per la prova di Schick, oppure quello della inoculazione sottocutanea di una dose letale di tossina difterica. Per la prova intradermica si utilizzano cavie albine o di colore chiaro.

SAGGI.

Alluminio. Non più di 1,25 mg di alluminio per dose umana (I, pag 139), se il vaccino è adsorbito su alluminio fosfato idrato o alluminio idrossido

Calcio. Non più di 1,3 mg di calcio per dose umana (I, pag 140), se il vaccino è adsorbito su calcio fosfato.

Formaldeide libera. Deve soddisfare al saggio « Determinazione della formaldeide libera nei vaccini » (I, pag. 140)

Sterilità. Deve soddisfare al « Controllo di sterilità » (Aggiornamento alla VIII edizione della F.U. - 1980).

Tossicità anormale. Deve soddisfare al « Saggio per la verifica dell'assenza di tossicità anormale dei sieri e vaccini » (I, pag. 225, Suppl, pag. 59)

Tossicità specifica. Si utilizzano 5 cavie sane, del peso di 250-350 g, che non abbiano subito in precedenza trattamenti con sostanze che possano interferire sui risultati del saggio. Si inocula ogni cavia, per via sottocutanea, con una quantità di vaccino pari a 5 volte la dose singola indicata in etichetta. Si tengono gli animali in osservazione per 30 giorni. Se in questo periodo uno degli animali presenta sintomi di tossiemia difterica o muore per difterite, il saggio è negativo. Se, viceversa, più di un animale muore per cause non specifiche, la prova va ripetuta. Se nella seconda prova muore un animale, il saggio è negativo.

Attività. Viene valutata mediante determinazione della dose necessaria a proteggere le cavie contro gli effetti locali di una dose di tossina difterica somministrata per via intradermica, o contro gli effetti di una dose letale somministrata per via sottocutanea. La dose del vaccino viene paragonata a quella della preparazione di riferimento che assicuri la stessa protezione. Allo scopo si utilizzano la preparazione biologica di riferimento di vaccino difterico adsorbito della Farmacopea europea, titolata in U.I, ed una appropriata preparazione di tossina difterica di prova.

A) **Prova intradermica.**

Scelta e ripartizione degli animali da esperimento. Si utilizzano cavie sane albine o di colore chiaro, provenienti da un allevamento omogeneo e del peso di 250-350 g. Si suddividono gli animali in 6 gruppi di 16 animali ciascuno ed in un gruppo di 4 animali. Le cavie devono essere dello stesso sesso o, altrimenti, maschi e femmine devono essere ripartiti in modo eguale tra i gruppi.

Scelta della tossina di prova. La tossina difterica di prova deve contenere una quantità di tossina libera tale che quando la preparazione è diluita sino a contenere 0,00025 lf per ml, un volume di 0,2 ml (0,00005 lf), iniettato per via intradermica sul fianco depilato di una cavia, provochi una reazione eritematosa netta 48 ore dopo l'inoculazione.

Preparazione della tossina di prova A partire dalla tossina prescelta si prepara, immediatamente prima dell'uso, usando come diluente (*soluzione tampone salina pH* 7,4) (fosfati), una soluzione di tossina di prova contenente 0,005 lf in 0,2 ml Si diluisce ulteriormente 100 volte, con lo stesso diluente, una aliquota della soluzione ottenuta.

Determinazione dell'attività del vaccino. Si preparano 3 diluizioni del vaccino in esame e 3 diluizioni della preparazione di riferimento, in *sodio cloruro soluzione isotonica*. Si opera in modo che per entrambe le preparazioni il rapporto tra le diluizioni non sia superiore a 2,5 e che le diluizioni a concentrazione intermedia, iniettate per via sottocutanea alle cavie alla dose di 1,0 ml per cavia, proteggano circa il 50 per cento degli animali dalle lesioni cutanee provocate dalla iniezione intradermica della quantità di tossina difterica prescritta per il saggio. Si inocula, per via sottocutanea, ciascuna delle 6 diluizioni ad ognuno dei 6 gruppi di 16 cavie, una per gruppo, in ragione di 1,0 ml per animale. Dopo 28 giorni, si depila un fianco di ciascuna cavia e vi si inoculano, per via intradermica, 0,2 ml della tossina di prova (0,005 lf).

In modo analogo si inocula il gruppo di 4 cavie con 0,2 ml di tossina di prova per animale e, in punti vicini, con 0,2 ml della sua diluizione 1 a 100.

Dopo 2 giorni si verifica la presenza di lesioni cutanee dovute alla tossina e si calcola l'attività del vaccino in esame in confronto con quella della preparazione di riferimento, sulla base del numero di cavie con lesioni cutanee significative in ogni gruppo di 16 cavie, applicando i metodi statistici usuali.

Il saggio è valido solo se:

— per il vaccino in esame e per quello di riferimento la dose protettiva al 50 per cento è compresa tra la dose più piccola e quella più grande delle preparazioni somministrate agli animali;

— i 4 animali, inoculati per via intradermica con la tossina di prova e con la sua diluizione 1 a 100, presentano lesioni cutanee nei punti delle 2 inoculazioni;

— l'analisi statistica stabilisce il parallelismo, la linearità e la pendenza significativa delle curve dose-risposta.

Il vaccino soddisfa al saggio se il limite fiduciale inferiore dell'attività misurata (P = 0,95) è di almeno 30 U I. per dose umana singola Il saggio può essere ripetuto più volte, ma in questo caso il calcolo dell'attività deve tener conto dei risultati di tutti i saggi validi

B) **Prova letale**

Scelta e ripartizione degli animali da esperimento. Si utilizzano cavie sane provenienti da un allevamento omogeneo, del peso di 250-350 g. Si suddividono gli animali in 6 gruppi di 16 animali ciascuno e 4 gruppi di 5 animali ciascuno. Le cavie devono essere dello stesso sesso o, altrimenti, maschi e femmine devono essere ripartiti in modo eguale tra i 6 gruppi di 16 animali.

Scelta della tossina di prova La tossina difterica di prova deve contenere almeno 100 DL_{50} in 1,0 ml

Preparazione della tossina di prova A partire dalla tossina prescelta si prepara, immeditamente prima dell'uso, usando come diluente *soluzione tampone salina pH 7,4* (fosfati), una soluzione di tossina di prova contenente circa 100 DL_{50} in 1,0 ml. Da questa si preparano, con lo stesso diluente, le diluizioni 1/32, 1/100 e 1/320.

Determinazione dell'attività del vaccino. Si preparano 3 diluizioni del vaccino in esame e 3 diluizioni della preparazione di riferimento, in *sodio cloruro soluzione isotonica* Si opera in modo che per entrambe le preparazioni il rapporto tra le diluizioni non sia superiore a 2,5 e che le diluizioni a concentrazione intermedia, iniettate per via sottocutanea alle cavie alla dose di 1,0 ml per cavia proteggano circa il 50 per cento degli animali dall'azione letale della inoculazione sottocutanea della quantità di tossina difterica prescritta per questo saggio. Si inocula, per via sottocutanea, ciascuna delle 6 diluizioni ad ognuno dei 6 gruppi di 16 cavie, una per gruppo, in ragione di 1,0 ml per animale. Dopo 28 giorni, si inocula, per via sottocutanea, 1,0 ml della soluzione di tossina difterica di prova a ciascun animale dei 6 gruppi di 16 cavie. Si inoculano anche, ai 4 gruppi di 5 cavie, una per gruppo, la soluzione di tossina di prova e le sue tre diluizioni, in ragione di 1,0 ml per animale, per via sottocutanea. Si registra il numero di animali sopravvissuti in quarta giornata e si calcola l'attività del vaccino in esame in confronto con quella del vaccino di riferimento, sulla base del numero di animali sopravvissuti in ciascuno dei 6 gruppi di 16 animali, applicando i metodi statistici usuali.

Il saggio è valido solo se

— per il vaccino in esame e per quello di riferimento la dose protettiva al 50 per cento è compresa tra la dose più piccola e quella più grande delle preparazioni somministrate agli animali;

— il numero degli animali sopravvissuti, nei 4 gruppi di 5 cavie inoculati con la tossina di prova e con le sue diluizioni, indica che la dose di prova è di circa 100 DL_{50};

— l'analisi statistica stabilisce il parallelismo, la linearità e la pendenza significativa della curva dose-risposta

Il vaccino soddisfa al saggio se il limite fiduciale inferiore (P = 0,95) della attività misurata è di almeno 30 U I. per dose umana singola Il saggio può essere ripetuto più volte, ma in questo caso il calcolo dell'attività deve tener conto dei risultati di tutti i saggi validi.

CONSERVAZIONE

Come alla monografia « Vaccini per uso umano » (I, pag 110, Suppl, pag. 432).

SCADENZA

Nelle condizioni prescritte di conservazione, la durata di validità è di 3 anni dalla data di inoculazione degli animali effettuata per il controllo di attività.

ETICHETTE

Oltre alle indicazioni riportate nella monografia « Vaccini per uso umano » (I pag 110, Suppl, pag 432), l'etichetta del recipiente deve indicare

— il numero minimo di U.I. per dose umana singola;

— il nome del supporto minerale.

La monografia « VACCINO TETANICO PURIFICATO E ADSORBITO » (II, pag 1148, Suppl pag 434) è sostituita dalla seguente:

VACCINO TETANICO ADSORBITO

Vaccinum tetanicum adsorbatum

Vaccinum tetanicum adsorbatum ®; anatossina tetanica adsorbita

Il vaccino tetanico adsorbito è una preparazione di anatossina tetanica, adsorbita su un supporto minerale.

La tossina tetanica, prodotta da colture di *Clostridium tetani* in un terreno idoneo, è trasformata in anatossina mediante trattamento con formaldeide, secondo un metodo che non esponga al rischio di reversibilità in tossina, particolarmente per azione del calore.

Il vaccino si prepara aggiungendo ad una sospensione di alluminio fosfato idrato, di alluminio idrossido o di calcio fosfato in *sodio cloruro soluzione isotonica*, o altra appropriata soluzione isotonica con il sangue, anatossina tetanica, contenente almeno 500 unità flocculanti (500 lf) per milligrammo di azoto proteico.

L'attività antigenica del vaccino viene alterata da alcuni battericidi, specialmente quelli di tipo fenolico, che non devono essere aggiunti al vaccino.

IDENTIFICAZIONE.

Il vaccino conferisce un'immunità attiva a cavie sane del peso di 250-350 g, o a topi sani del peso di 17-22 g, che non abbiano subito in precedenza trattamenti con sostanze che possano interferire sui risultati del saggio. Tale immunità si può accertare osservando l'effetto della inoculazione sottocutanea di una dose letale di tossina tetanica.

SAGGI.

Alluminio. Non più di 1,25 mg di alluminio per dose umana (I, pag. 139), se il vaccino è adsorbito su alluminio fosfato idrato o alluminio idrossido.

Calcio Non più di 1,3 mg di calcio per dose umana (I, pag 140), se il vaccino è adsorbito su calcio fosfato

Formaldeide libera. Deve soddisfare al saggio « Determinazione della formaldeide libera nei vaccini » (I, pag 140)

Sterilità. Deve soddisfare al « Controllo di sterilità » (Aggiornamento alla VIII edizione della F U. - 1980)

Tossicità anormale. Deve soddisfare al « Saggio per la verifica dell'assenza di tossicità anormale nei sieri e vaccini » (I, pag 225, Suppl., pag. 59).

Tossicità specifica. Si utilizzano 5 cavie sane, del peso di 250-350 g, che non abbiano subito in precedenza trattamenti con sostanze che possano interferire sui risultati del saggio. Si inocula ogni cavia, per via sottocutanea, con una quantità di vaccino pari a 5 volte la dose singola indicata in etichetta. Si tengono gli animali in osservazione per 30 giorni. Se in questo periodo uno degli animali presenta sintomi di tetano o muore per tetano, il saggio è *negativo*. *Se*, viceversa, più di un animale muore per cause non specifiche, la prova va ripetuta. Se nella seconda prova muore un animale, il saggio è negativo.

Attività. Viene valutata mediante determinazione della dose necessaria a proteggere le cavie o i topi contro gli effetti letali di una dose di tossina tetanica somministrata per via sottocutanea. La dose del vaccino viene paragonata a quella della preparazione di riferimento che assicuri la stessa protezione. Allo scopo si utilizzano la preparazione biologica di riferimento di vaccino tetanico adsorbito della Farmacopea europea, titolata in U.I., ed una appropriata preparazione di tossina tetanica di prova.

A) **Saggio su cavie**

Scelta e ripartizione degli animali da esperimento. Si utilizzano cavie sane, provenienti da un allevamento omogeneo, del peso di 250-350 g. Si suddividono gli animali in 6 gruppi di 16 animali ciascuno e in 4 gruppi di 5 animali ciascuno. Le cavie devono essere dello stesso sesso o, altrimenti, maschi e femmine devono essere ripartiti in modo eguale tra i 6 gruppi di 16 animali.

Scelta della tossina di prova. La tossina tetanica di prova deve contenere almeno 50 volte la DL_{50} in 1,0 ml.

Preparazione della tossina di prova. A partire dalla tossina prescelta, si prepara, immediatamente prima dell'uso, usando come diluente *soluzione tampone salina pH 7,4* (fosfati), una soluzione di tossina di prova contenente circa 50 DL_{50} in 1,0 ml. Da questa si preparano, con lo stesso diluente, diluizioni 1/16, 1/50 e 1/160.

Determinazione dell'attività del vaccino. Si preparano 3 diluizioni del vaccino in esame e 3 diluizioni della preparazione di riferimento, in *sodio cloruro soluzione isotonica*. Si opera in modo che per entrambe le preparazioni il rapporto tra le diluizioni non sia superiore a 2,5 e che le diluizioni a concentrazione intermedia, iniettate per via sottocutanea alle cavie alla dose di 1,0 ml per cavia, proteggano circa il 50 per cento degli animali dall'azione letale dell'inoculazione sottocutanea della quantità di tossina tetanica prescritta per questo saggio. Si inocula, per via sottocutanea, ciascuna delle 6 diluizioni ad ognuno dei 6 gruppi di 16 cavie, una per gruppo, in ragione di 1,0 ml per animale. Dopo 28 giorni, si inocula, per via sottocutanea, a ciascun animale dei 6 gruppi di 16 cavie 1,0 ml della soluzione di tossina di prova contenente 50 DL_{50}. Si inocula anche, ai 4 gruppi di 5 cavie, una per gruppo, la soluzione di tossina di prova e le sue 3 diluizioni, in ragione di 1,0 ml per animale, per via sottocutanea. Si registra il numero di cavie sopravvissute in quinta giornata e si calcola l'attività del vaccino in esame in confronto con quella del *vaccino di riferimento*, sulla base del numero di animali sopravvissuti in ciascuno dei 6 gruppi di 16 animali, applicando i metodi statistici usuali.

Il saggio è valido solo se:

— per il vaccino in esame e per quello di riferimento la dose protettiva al 50 per cento è compresa tra la dose più piccola e quella più grande delle preparazioni somministrate agli animali;

— il numero degli animali sopravvissuti, nei 4 gruppi di 5 cavie inoculati con la tossina di prova e con le sue diluizioni, indica che la dose di prova è di circa 50 DL_{50};

— l'analisi statistica stabilisce il parallelismo, la linearità e la pendenza significativa delle curve dose-risposta.

Il vaccino soddisfa al saggio se il limite fiduciale inferiore (P = 0,95) della attività misurata è di almeno 40 U.I. per dose umana singola. Il saggio può essere ripetuto più volte, ma in questo caso il calcolo della attività deve tener conto dei risultati di tutti i saggi validi.

B) **Saggio su topi.**

Scelta e ripartizione degli animali da esperimento. Si utilizzano topi sani provenienti da un allevamento omogeneo, del peso di 17-22 g Si suddividono gli animali in 6 gruppi di 16 animali ciascuno e in 4 gruppi di 6 animali ciascuno. I topi devono essere dello stesso sesso o, altrimenti, maschi e femmine devono essere ripartiti in modo eguale tra i 6 gruppi di 16 animali.

Scelta della tossina di prova. La tossina tetanica di prova deve contenere almeno 100 volte la DL_{50} in 1,0 ml

Preparazione della tossina di prova. A partire dalla tossina prescelta, si prepara, immediatamente prima dell'uso, usando come diluente *soluzione tampone salina pH* 7,4 (fosfati), una soluzione di tossina di prova contenente circa 50 DL_{50} in 0,5 ml. Da questa, si preparano, con lo stesso diluente, le diluizioni 1/16, 1/50 e 1/160.

Determinazione dell'attività del vaccino Si preparano 3 diluizioni del vaccino in esame e 3 diluizioni della preparazione di riferimento, in *sodio cloruro soluzione isotonica*. Si opera in modo che per entrambe le preparazioni il rapporto tra le diluizioni non sia superiore a 2,5 e che le diluizioni a concentrazione intermedia, iniettate per via sottocutanea ai topi alla dose di 0,5 ml per topo, proteggano circa il 50 per cento degli animali dall'azione letale dell'inoculazione sottocutanea della quantità di tossina tetanica prescritta per questo saggio. Si inocula, per via sottocutanea, ciascuna delle 6 diluizioni ad ognuno dei 6 gruppi di 16 topi, una per gruppo, in ragione di 0,5 ml per animale. Dopo 28 giorni, si inocula, per via sottocutanea, a ciascun animale dei 6 gruppi di 16 topi, 0,5 ml della soluzione di tossina di prova contenente 50 DL_{50}. Si inoculano anche, ai quattro gruppi di 6 topi, una per gruppo, la soluzione di tossina di prova e le sue 3 diluizioni, in ragione di 0,5 ml per animale, per via sottocutanea. Si registra il numero di topi sopravvissuti in quarta giornata e si calcola l'attività del vaccino in esame in confronto con quella del vaccino di riferimento, **sulla base del numero di animali sopravvissuti in ciascuno dei 6 gruppi di 16 animali, applicando i metodi statistici usuali.**

Il saggio è valido solo se

— per il vaccino in esame e per quello di riferimento la dose protettiva al 50 per cento e compresa tra la dose più piccola e quella piu grande delle preparazioni somministrate agli animali;

— il numero degli animali sopravvissuti nei 4 gruppi di 6 topi inoculati con la tossina di prova e con le sue diluizioni, indica che la dose di prova è di circa 50 DL_{50};

— l'analisi statistica stabilisce il parallelismo, la linearità e la pendenza significativa delle curve dose risposta.

Il vaccino soddisfa al saggio se il limite fiduciale inferiore (P = 0,95) della attivita misurata è di almeno 40 U I. per dose umana singola Il saggio può essere ripetuto più volte ma, in questo caso, il calcolo dell'attività deve tener conto dei risultati di tutti i saggi validi.

CONSERVAZIONE

Come alla monografia « Vaccini per uso umano » (I, pag 110, Suppl , pag 432)

SCADENZA

Nelle condizioni prescritte di conservazione, la durata di validità è di 3 anni dalla data di inoculazione degli animali effettuata per il controllo di attività

ETICHETTE

Oltre alle indicazioni riportate nella monografia « Vaccini per uso umano » (I, pag 110, Suppl , pag. 432), l'etichetta del recipiente deve indicare

— il numero minimo di U.I. per dose umana singola,

— il nome del supporto minerale.

VACCINO DIFTERICO E TETANICO

Pag. 1123. Le prescrizioni della monografia si applicano solo al vaccino fluido

E' aggiunta la monografia seguente

VACCINO DIFTERICO E TETANICO ADSORBITO
Vaccinum diphthericum et tetanicum adsorbatum

Vaccinum diphthericum et tetanicum adsorbatum ®; anatossine difterica e tetanica adsorbite

Il vaccino difterico e tetanico adsorbito è una preparazione di anatossine difterica e tetanica, adsorbite su un supporto minerale.

Le tossine difterica e tetanica, prodotte, rispettivamente, da colture di *Corynebacterium diphtheriae* e di *Clostridium tetani* in un terreno idoneo, sono trasformate in anatossine mediante trattamento con formaldeide, secondo un metodo che non esponga al rischio di reversibilità in tossina, particolarmente per azione del calore.

Il vaccino si prepara aggiungendo ad una sospensione di alluminio fosfato idrato, di alluminio idrossido o di calcio fosfato in *sodio cloruro soluzione isotonica*, o altra appropriata soluzione isotonica con il sangue, anatossina difterica, contenente almeno 1500 unità flocculanti (1500 lf) per milligrammo di azoto proteico, e anatossina tetanica, contenente almeno 500 unità flocculanti (500 lf) per milligrammo di azoto proteico

L'attività antigenica del vaccino viene alterata da alcuni battericidi, specialmente quelli di tipo fenolico, che non devono essere aggiunti al vaccino.

IDENTIFICAZIONE

Il vaccino deve soddisfare ai saggi di identificazione prescritti

A) nella monografia « Vaccino difterico adsorbito » (pag 6);

B) nella monografia « Vaccino tetanico adsorbito » (pag. 8)

SAGGI

Alluminio Non più di 1,25 mg di alluminio per dose umana (I, pag 139), se il vaccino è adsorbito su alluminio fosfato idrato o alluminio idrossido.

Calcio. Non più di 1,3 mg di calcio per dose umana (I, pag 140), se il vaccino è adsorbito su calcio fosfato.

Formaldeide libera Deve soddisfare al saggio « Determinazione della formaldeide libera nei vaccini » (I, pag. 140)

Sterilità. Deve soddisfare al « Controllo di sterilità » (Aggiornamento alla VIII edizione della F.U - 1980).

Tossicità anormale Deve soddisfare al « Saggio per la verifica dell'assenza di tossicità anormale nei sieri e vaccini » (I, pag. 225, Suppl., pag 59)

Tossicità specifica. Si utilizzano 5 cavie sane, del peso di 250-350 g, **che non** abbiano subito in precedenza trattamenti con sostanze che possano **interferire sui** risultati del saggio. Si inocula ogni cavia, per via sottocutanea, con una quantità

di vaccino pari a 5 volte la dose singola indicata in etichetta Si tengono gli animali in osservazione per 30 giorni. Se in questo periodo uno degli animali presenta sintomi di tossiemia difterica o di tetano, oppure muore per difterite o per tetano, il saggio è negativo. Se, viceversa, più di un animale muore per cause non specifiche, la prova va ripetuta. Se nella seconda prova muore un animale, il saggio è negativo.

Attività. Il vaccino deve soddisfare ai saggi di attività prescritti

A) nella monografia « Vaccino difterico adsorbito » (pag 6);

B) nella monografia « Vaccino tetanico adsorbito » (pag. 8).

CONSERVAZIONE

Come alla monografia « Vaccini per uso umano » (I, pag 110, Suppl, pag 432)

SCADENZA.

Nelle condizioni prescritte di conservazione, la durata di validità è di 3 anni dalla data di inoculazione degli animali effettuata per il controllo di attività

ETICHETTE

Oltre alle indicazioni riportate nella monografia « Vaccini per uso umano » (I, pag 110, Suppl, pag. 432), l'etichetta del recipiente deve indicare:

— il numero minimo di U I di ogni componente, per dose umana singola;

— il nome del supporto minerale;

— l'indicazione che il vaccino è destinato alla vaccinazione primaria dei bambini e non necessariamente alla vaccinazione degli adulti, nè ai richiami successivi

---

VACCINO PERTOSSICO, DIFTERICO E TETANICO

Pag 1134 Le prescrizioni della monografia si applicano solo al vaccino fluido

E' aggiunta la monografia seguente

VACCINO DIFTERICO, TETANICO E PERTOSSICO ADSORBITO
Vaccinum diphthericum, tetanicum et pertussis adsorbatum

Vaccinum diphthericum tetanicum et pertussis adsorbatum ®

Il vaccino difterico, tetanico e pertossico adsorbito è una preparazione di anatossine difterica e tetanica e di *Bordetella pertussis* uccisa, adsorbita su un supporto minerale.

Le tossine difterica e tetanica, prodotte, rispettivamente, da colture di *Corynebacterium diphtheriae* e di *Clostridium tetani* in un terreno idoneo, sono trasformate in anatossine mediante trattamento con formaldeide, secondo un metodo che non esponga al rischio di reversibilità in tossina, particolarmente per azione del calore.

La sospensione di *Bordetella pertussis* uccisa viene preparata come descritto nella monografia « Vaccino pertossico » (II, pag 1130)

Il vaccino si prepara aggiungendo ad una sospensione di alluminio fosfato idrato, di alluminio idrossido o di calcio fosfato in *sodio cloruro soluzione isotonica*, o altra appropriata soluzione isotonica con il sangue, anatossina difterica, contenente almeno 1500 unità flocculanti (1500 lf) per milligrammo di azoto proteico, anatossina tetanica, contenente almeno 500 unità flocculanti (500 lf) per milligrammo di azoto proteico, e una sospensione di *Bordetella pertussis* uccisa, tale che il prodotto finale contenga al massimo 20×10^9 microrganismi per dose umana.

L'attività antigenica del vaccino viene alterata da alcuni battericidi, specialmente quelli di tipo fenolico, che non devono essere aggiunti al vaccino.

IDENTIFICAZIONE

Il vaccino deve soddisfare ai saggi di identificazione prescritti

A) nella monografia « Vaccino difterico adsorbito » (pag 6);

B) nella monografia « Vaccino tetanico adsorbito » (pag. 8);

C) nella monografia « Vaccino pertossico adsorbito » (II, pag 1131)

SAGGI

Alluminio. Non più di 1,25 mg di alluminio per dose umana (I, pag 140), se il vaccino è adsorbito su alluminio fosfato idrato o alluminio idrossido.

Calcio. Non più di 1,3 mg di calcio per dose umana (I, pag 140), se il vaccino è adsorbito su calcio fosfato.

Formaldeide libera. Deve soddisfare al saggio « Determinazione della formaldeide libera nei vaccini » (I, pag. 140)

Sterilità. Deve soddisfare al « Controllo di sterilità » (Aggiornamento alla VIII edizione della F.U. - 1980)

Tossicità anormale Deve soddisfare al « Saggio per la verifica dell'assenza di tossicità anormale nei sieri e vaccini » (I, pag 225, Suppl, pag 59)

Tossicità specifica. Si utilizzano 5 cavie sane, del peso di 250-350 g, che non abbiano subito in precedenza trattamenti con sostanze che possano interferire sui risultati del saggio. Si inocula ogni cavia, per via sottocutanea, con una quantità di vaccino pari a 5 volte la dose singola indicata in etichetta. Si tengono gli animali in osservazione per 30 giorni Se in questo periodo uno degli animali presenta sintomi di tossiemia difterica o di tetano, oppure muore per difterite o per tetano, il saggio è negativo. Se, viceversa, più di un animale muore per cause non specifiche, la prova va ripetuta. Se nella seconda prova muore un animale, il saggio è negativo.

Attività. Il vaccino deve soddisfare ai saggi di attività prescritti

A) nella monografia « Vaccino difterico adsorbito » (pag. 6);

B) nella monografia « Vaccino tetanico adsorbito » (pag. 8); se questa prova di attività è effettuata su topi, il limite fiduciale inferiore dell'attività misurata deve essere almeno di 60 U.I. [1] per dose umana singola;

C) *Nella monografia « Vaccino pertossico »* (*II, pag. 1130*)

---

[1] Quando l'attività della componente tetanica del vaccino adsorbito si determina su topi si ottiene un valore più elevato di quello dato dalla corrispondente prova su cavie. Per questo motivo per la prova su topo si richiede un limite fiduciale inferiore dell'attività misurata di almeno 60 U.I. per dose Questa variazione dell'attività, a seconda della specie animale, non si verifica quando l'attività del vaccino tetanico adsorbito da solo viene misurata su topi o cavie.

CONSERVAZIONE.

Come alla monografia « Vaccini per uso umano » (I, pag. 110, Suppl., pag. 432).

SCADENZA.

Nelle condizioni prescritte di conservazione, la durata di validità è di 2 anni dalla data di inoculazione degli animali effettuata per il controllo di attività.

ETICHETTE.

Oltre alle indicazioni riportate nella monografia « Vaccini per uso umano » (I, pag. 110, Suppl., pag. 432), l'etichetta del recipiente e quella dell'imballaggio devono indicare:

— il numero minimo di U.I. delle anatossine difterica e tetanica ed il numero di U.I. del vaccino pertossico, per dose umana singola;

— la specie animale sulla quale è stata effettuata la prova di attività della componente tetanica;

— l'indicazione che il vaccino è destinato alla vaccinazione primaria dei bambini e non necessariamente alle vaccinazioni di richiamo;

— il nome del supporto minerale.

ALLEGATO II

MODIFICHE AI TESTI DEL I VOLUME, DEL II VOLUME E DEL I SUPPLEMENTO 1978 DELLA VIII EDIZIONE DELLA « FARMACOPEA UFFICIALE », PER ADEGUAMENTO AI TESTI DELLA FARMACOPEA EUROPEA.

F.U. VIII - Vol. I

Pag. 425. « SOLUZIONI TAMPONE ». All'elenco è aggiunta la soluzione seguente:

« Soluzione tampone salina pH 7,4 (fosfati). 3,08 g di *sodio fosfato bisodico*, 0,19 g di *potassio fosfato monobasico* e 8,0 g di *sodio cloruro*, si sciolgono in *acqua esente da anidride carbonica*, portando al volume di 1000,0 ml ».

F.U. VIII - Vol. II

Pag. 38. « ACIDO TARTARICO ». Il paragrafo « **Potere rotatorio specifico** » è sostituito dal seguente:

« **Potere rotatorio specifico.** Tra + 11,9° e + 12,7°, determinato sulla soluzione preparata sciogliendo 4,00 g in *acqua* e portando al volume di 20,0 ml ».

F.U. VIII - Suppl. 1978

Pag. 184. « ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI - ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI IN RECIPIENTI ERMETICAMENTE CHIUSI ». E' aggiunto il paragrafo seguente:

« **Cloruri** ». Quando il volume nominale del contenitore è di 10 ml o meno, 15 ml devono soddisfare al « Saggio limite per i cloruri » (0,5 p.p.m.). Come soluzione campione si impiega una miscela di 1,5 ml di *soluzione di cloruro (Cl) a 5 p.p.m.* e 13,5 ml di *acqua* ».

(6849)

ERNESTO LUPO, *direttore* DINO EGIDIO MARTINA, *redattore*

(2651184/10) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.